

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Nyeri

Nyeri dapat diartikan dengan istilah yang mudah seperti perasaan ditusuk-tusuk, takut, mual dan dikarenakan adanya suatu mekanisme protektif bagi tubuh, timbul bila ada jaringan rusak (Guyton dan Hall, 2008). Nyeri dapat disebabkan oleh faktor penyakit, keadaan psikis, kecelakaan, zat kimia atau rancangan fisik (panas, tekanan, listrik). Faktor penyakit yang dapat menimbulkan nyeri seperti peradangan, infeksi kuman atau kejang otot (Tjay dan Rahardja, 2007).

2.2 Klasifikasi Nyeri

Intensitas nyeri adalah gambaran seberapa parah nyeri yang dirasakan individu. Pengukuran intensitas nyeri sangat subyektif dan individual, nyeri dalam intensitas yang sama dapat dirasakan sangat berbeda oleh orang yang berbeda. Pengukuran nyeri dengan pendekatan obyektif yang paling mungkin adalah menggunakan respon fisiologik tubuh terhadap nyeri itu sendiri (Tamsuri, 2007). Nyeri dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

a. Nyeri akut

Nyeri akut adalah nyeri yang terjadi dalam kurun waktu yang singkat, biasanya kurang dari 6 bulan. Nyeri akut yang tidak diatasi mempunyai efek yang membahayakan di luar ketidak nyamanan yang disebabkan karena dapat mempengaruhi sistem *pulmonary*, kardiovaskuler, gastrointestinal dan imonulogik (Potter dan Perry, 2005).

b. Nyeri kronik

Nyeri kronik adalah nyeri konstan sepanjang suatu periode waktu. Nyeri ini berlangsung di luar waktu penyembuhan yang diperkirakan dan seringkali tidak dapat dikaitkan dengan penyebab atau cedera spesifik (Smeltzer dan Bare, 2001). Nyeri kronik berlangsung lebih lama daripada nyeri akut, intensitasnya bervariasi (ringan sampai berat) dan biasanya berlangsung selama lebih dari 6 bulan. Jadi nyeri ini biasanya dikaitkan dengan kerusakan jaringan (Guyton dan Hall, 2008).

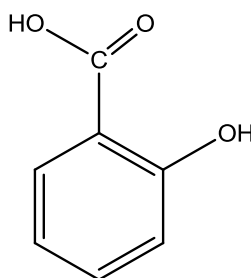
2.3 Tinjauan Tentang Analgesik

Analgesik adalah senyawa yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa sakit tanpa mempengaruhi kesadaran (Purwanto dan Susilowati, 2000). Secara umum analgesik dibagi dalam dua golongan, yakni analgesik narkotik dan analgesik non-narkotik. Analgesik narkotik aktivitasnya jauh lebih besar dibanding golongan analgesik non narkotik, sehingga disebut pula analgesik kuat. Pemberian obat secara terus-menerus menimbulkan ketergantungan fisik, mental atau kecanduan dan menimbulkan euforia sehingga banyak disalah gunakan dan efek ini terjadi secara cepat (Purwanto dan Susilowati, 2000).

Analgesik non narkotik digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang ringan sampai sedang dan bekerja pada perifer, sentral sistem saraf pusat dengan cara mempengaruhi sistem prostaglandin, yaitu suatu sistem yang bertanggung jawab terhadap timbulnya rasa nyeri dan mengurangi peradangan, pembengkakan dan iritasi yang sering kali terjadi di sekitar luka dan memperburuk nyeri (Katzung, 2001). Obat ini tidak mempengaruhi sistem saraf pusat atau menurunkan kesadaran serta tidak bersifat adiktif. Dalam penggunaannya obat ini sering digunakan untuk nyeri ringan sampai sedang misalkan nyeri kepala, gigi atau otot (Tjay dan Rahardja 2007).

2.4 Tinjauan Tentang Senyawa Asam Salisilat

Asam salisilat adalah asam organik sederhana dengan pKa 3,0. Berkhasiat sebagai fungisida (membunuh, mencegah, menghambat pertumbuhan jamur) terhadap banyak jamur pada konsentrasi 3-6% dalam salep. Di samping itu zat ini berkhasiat sebagai bakteriostatik. Asam salisilat banyak digunakan dalam sediaan obat luar terhadap infeksi jamur ringan (Tjay dan Rahardja, 2010).

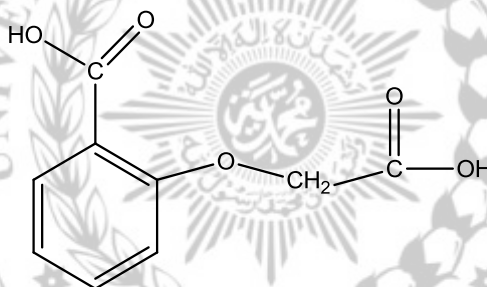


Gambar 2.1 Struktur Kimia Asam Salisilat

2.5 Tinjauan Tentang Asetosal

Asetosal memiliki karakteristik sedikit larut dalam air, larut dalam alkohol berbentuk kristal putih seperti jarum, tidak berbau atau memiliki bau samar. Stabil di udara kering dan di udara lembab secara bertahap terhidrolisis menjadi asam salisilat dan asetat (Sweetman, 2009).

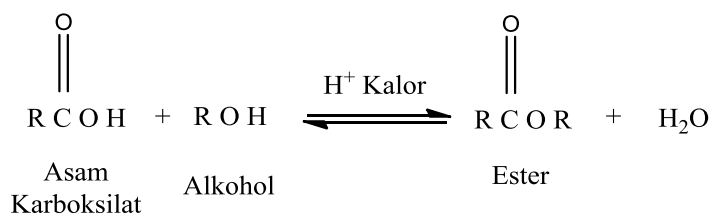
Asetosal adalah suatu asam dengan harga pKa 3,5 sehingga pada pH lambung tidak terlarut sempurna dan asetosal dapat berkontak langsung dengan mukosa lambung. Akibatnya dapat merusak sel mukosa lambung bahkan sampai timbul pendarahan pada lambung. Gejala yang timbul akibat adanya gangguan sel mukosa lambung oleh pemberian asetosal adalah rasa seperti terbakar, mual dan muntah. Oleh karena itu sangat dianjurkan asetosal diberi bersama makanan dan cairan volume besar untuk mengurangi gangguan saluran cerna (Katzung, 2004).



Gambar 2.2 Struktur Kimia Asetosal

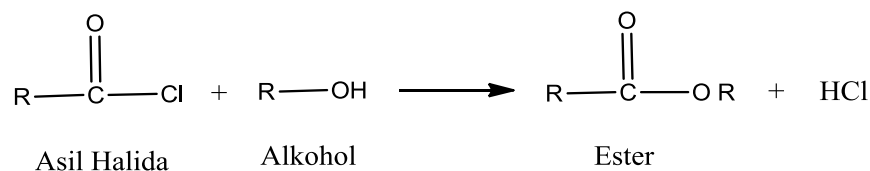
2.6 Tinjauan Tentang Reaksi Esterifikasi

Reaksi esterifikasi atau pembentukan ester terjadi jika asam karboksilat dipanaskan bersama alkohol primer atau sekunder dengan sedikit asam mineral sebagai katalis. Reaksi ini merupakan reaksi asam karboksilat dengan alkohol atau fenol untuk menghasilkan ester. Suatu katalis asam kuat H_2SO_4 umumnya diperlukan untuk esterifikasi (Stoker, 2012). Metode esterifikasi dibagi menjadi dua yaitu cara fischer dan asil halida.



Gambar 2.3 Reaksi Esterifikasi Fischer

Gambar diatas adalah penjelasan dari cara fisher. Esterifikasi fischer adalah jika asam karboksilat dan alkohol dan katalis asam (biasanya HCl atau H₂SO₄) dipanaskan, terdapat kesetimbangan dengan ester dan air.



Gambar 2.4 Reaksi Esterifikasi Asil Halida

Esterifikasi asil halida merupakan turunan asam karboksilat yang paling reaktif. Reaksi antara asil halida dan alkohol adalah analog reaksi asil halida dan air. Reaksi ini merupakan metode yang sangat baik untuk pembentukan ester (Elisa, 2010).

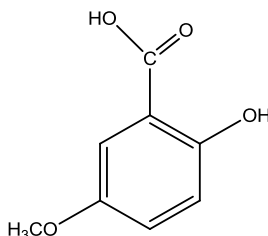
Pada reaksi esterifikasi dapat terjadi reaksi substitusi jika kedua bahan baku saling mempertukarkan gugus dan membentuk produk baru. Mekanisme reaksi ini dimulai dengan penyaringan elektrofilik ataupun nukleofilik dan biasa terjadi pada proses heterolisis.

2.7 Tinjauan Tentang Bahan Sintesis

Untuk tinjauan tentang bahan sintesis ini dapat dibagi dua yaitu tinjauan tentang senyawa asam 5-metoksi salisilat dan tinjauan tentang 4-metoksibenzoil klorida. Adapun penjelasan dari kedua tinjauan tersebut adalah sebagai berikut :

2.7.1 Tinjauan Tentang Senyawa Asam 5-metoksi Salisilat

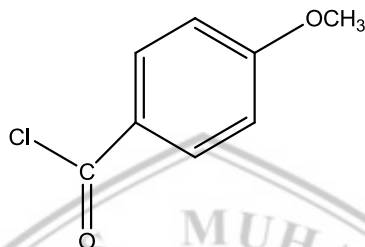
Asam 5-metoksi salisilat merupakan senyawa turunan asam salisilat yang memiliki rumus molekul C₈H₈O₄ dengan berat molekul 168,148 g/mol. Memiliki titik didih pada suhu 662,85°C, titik lebur 512,91°C, dan log P 1,08 (Chem Bio Office, 2010).



Gambar 2.5 Struktur Kimia Asam 5-metoksi Salisilat

2.7.2 Tinjauan Tentang 4-metoksibenzoil Klorida

Senyawa 4-metoksibenzoil klorida merupakan senyawa turunan dari asam benzoat. Struktur molekul dari 4-metoksibenzoil klorida adalah $C_8H_7ClO_2$, dengan berat molekul 170,59 g/mol, berat jenis 1,260 g/mL, dan titik lebur $582,02^{\circ}C$, titik lebur $320,44^{\circ}C$ dan log P 2,04 (Chem Bio Office, 2010).



Gambar 2.6 Struktur Kimia 4-metoksibenzoil Klorida

2.8 Tinjauan Tentang Uji Kemurnian dan Identifikasi Senyawa

Uji kemurnian merupakan evaluasi kuantitatif atau kualitatif suatu bahan yang tidak murni atau ukuran banyaknya zat pengotor yang terdapat dalam suatu materi atau bahan. Zat pengotor ini dapat berasal dari proses pembuatannya atau terbawa dari lingkungannya dimana materi atau bahan tersebut berasal. Misalnya, debu, patogen kertas atau kayu, minyak dan pengotor-pengotor lain yang dapat terbawa dalam suatu produk selama proses pembuatannya didalam pabrik. Kriteria yang dapat digunakan untuk menyatakan kemurnian suatu materi atau bahan diantaranya adalah titik lebur dan kromatografi lapis tipis.

Identifikasi senyawa merupakan proses yang penting dalam hasil akhir sintesis. Dalam hal mengidentifikasi senyawa dapat dilakukan dengan cara meninjau tentang spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer inframerah (IR), spektrometer resonansi magnetik nuklir inti (1H -NMR).

2.8.1 Tinjauan Tentang Titik Lebur

Titik lebur adalah suhu di mana terjadi perubahan zat padat menjadi zat cair. Digunakan untuk melihat karakteristik senyawa organik dan untuk menentukan titik kemurnian. Titik lebur senyawa murni selalu lebih tinggi dari titik lebur senyawa yang dicampur dengan sejumlah kecil pengotor. Semakin banyak pengotor, maka akan semakin rendah titik lebur (Sarker dan Nahar, 2007). O'brien (2009) menambahkan bahwa titik lebur digunakan untuk menggambarkan

suatu temperatur dimana dapat merubah suatu material dari bentuk padatan menjadi cairan. Umumnya senyawa murni memiliki titik lebur yang tajam dan terbentuk secara baik selain itu jarak titik lebur tidak lebih dari 2°C. Ketajaman titik lebur dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu ukuran kristal kecepatan pemanasan dan adanya pengotor lain. Adanya pengotor akan menyebabkan jarak lebur turun dan memperlebar jarak leburnya.

2.8.2 Tinjauan Tentang Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi adalah suatu teknik pemisahan yang pertama kali dipakai untuk memisahkan zat-zat warna pada tanaman. Kromatografi merupakan metode yang berguna dalam pemisahan komponen suatu campuran dan digunakan dalam penetapan kadar suatu senyawa. Cara pemisahan dengan absorpsi pada lapisan tipis adsorben yang dikenal dengan kromatografi lapis tipis (*thin layer chromatography*, TLC) yang khususnya untuk analisis kualitatif. Kromatografi lapis tipis umumnya menggunakan lempeng kaca, tetapi sekarang banyak yang menggunakan lapis tipis yang terbuat dari logam. Fase diam yang sering digunakan adalah lempeng silica gel tipis. Pemilihan eluen (fase gerak) sebaiknya menggunakan campuran pelarut organik yang mempunyai polaritas serendah mungkin, hal ini untuk mengurangi serapan dari setiap komponen dari campuran pelarut. Apabila fase gerak adalah satu campuran pelarut organik dan air maka mekanisme dari pemisahan ini adalah partisi. Keberhasilan pemisahan ditentukan oleh pemilihan pelarut organik yang digunakan (Cady, 2012).

2.8.3 Tinjauan Tentang Spektrofotometer UV-Vis

Spektrofotometer UV-Vis ini merupakan suatu interaksi antara radiasi elektromagnetik dengan sampel, dimana sampel menyerap sinar tampak atau sinar ultraviolet dengan panjang 200-800 nm. Untuk sinar tampak digunakan lampu tungsten sebagai sumber sinar dengan panjang gelombang 350-2000 nm, sedangkan untuk sinar ultraviolet digunakan lampu deuterium sebagai sumber dengan panjang gelombang 200-380 nm. Spektra dapat digunakan sebagai bahan informasi dalam analisis secara kualitatif untuk membandingkan struktur molekul suatu senyawa dengan molekul lain (Gandjar dan Rohman, 2012).

2.8.4 Tinjauan Tentang Spektrofotometer Inframerah (IR)

Spektrofotometer IR merupakan metode yang penting dalam identifikasi struktur karena dapat memberikan informasi tentang gugus-gugus yang terdapat dalam suatu molekul. Identifikasi informasi dengan melihat intensitas dan bilangan gelombang (ν) pita serapan dari spektrum yang terbentuk (Watson, 2009).

Rentang radiasi elektromagnetik yang berkisar antara 400 cm^{-1} - 4000 cm^{-1} dilewatkan pada suatu sampel dan diserap oleh ikatan-ikatan molekul didalam sampel sehingga molekul tersebut meregang dan menekuk. Panjang gelombang radiasi yang diserap merupakan ciri khas ikatan yang menyerapnya. Tiap tipe ikatan yang berbeda dari masing-masing gugus fungsi yang ada dalam struktur akan memberikan identifikasi daerah atau kedudukan pita serapan yang khas, hal ini merupakan dasar penafsiran dari spektrum inframerah (Watson, 2007).

2.8.5 Tinjauan Tentang Spektrometer Resonansi Magnet Nuklir ($^1\text{H-NMR}$)

Resonansi magnetik nuklir adalah cabang dari spektrometer di mana gelombang frekuensi radio menyebabkan transisi antara tingkat energi magnetik inti molekul (Bhagwan, 2005). Spektrometer resonansi magnetik nuklir ($^1\text{H-NMR}$) dianggap sebagai sebuah proses di mana energi dari sumber eksternal diserap dan membawa perubahan atau resonansi ke atau keadaan energi tinggi. Energi yang dibutuhkan untuk ($^1\text{H-NMR}$) terletak pada energi rendah atau panjang gelombang panjang akhir frekuensi radio dari spektrum elektromagnetik. Oleh karena itu, untuk inti tertentu spektrum penyerapan $^1\text{H-NMR}$ selalu terdiri dari satu sampai beberapa kelompok garis penyerapan dalam radio bagian frekuensi spektrum elektromagnetik (Kar, 2007).

2.9 Tinjauan Tentang Metode Pengujian Aktivitas Analgesik

Metode pengujian aktivitas analgesik untuk mengetahui senyawa yang kita uji memiliki potensi dan efektif untuk digunakan. Macam-macam metode pengujian aktivitas analgesik yaitu metode jentik ekor (*Tail flick*), termal pelat panas (*Hot plate*) dan metode stimulasi kimia (*Writhing test*).

2.9.1 Metode Jentik Ekor (*Tail Flick*)

Metode ini menggunakan tekanan sebagai penginduksi nyeri. Tekanan diberikan pada ekor atau kaki hewan percobaan. Eksperimen dalam hal ini ujung ekor tikus diinduksi dengan kawat panas sebagai stimulus kerusakan jaringan. Efek nyeri terlihat bahwa tikus akan menjentikkan ekornya saat diberi stimulus panas. Pada metode *Tail Flick* pemegangan mencit oleh praktikan tidak memberikan rasa nyaman pada mencit sehingga mencit lebih cepat menggerakkan ekornya dari waktu yang seharusnya sehingga mempersulit proses pengamatan (Lucia, 2011).

2.9.2 Metode Termal Pelat Panas (*Hot Plate*)

Dalam penelitian ini, pengujian aktivitas analgesik digunakan metode *Hot Plate*, dimana area yang sensitif terhadap panas dari mencit, yaitu telapak kaki mencit distimulasi menggunakan panas dari sinar infra merah yang terletak di bawah plat pada suhu 55-56°C. Mencit akan merespon panas tersebut dengan gerakan menarik kaki dari sumber panas atau menjilat telapak kakinya (Vogel, 2002).

2.9.3 Metode Reflek Geliat (*Writhing Reflex*)

Uji stimulasi kimiawi (*Writhing reflex*) merupakan metode untuk menguji aktivitas analgesik dengan pemberian perangsang nyeri dan diterapkan di hewan coba yaitu mencit (*Mus musculus*) yang diberikan secara intraperitoneal yang dapat memberikan respon berupa geliat, meregang atau kontraksi otot abdomen, membengkokkan kepala dan kaki ke belakang. Geliat merupakan suatu respon untuk menghadapi nyeri karena adanya senyawa penginduksi nyeri, yang apabila hewan uji merasakan nyeri tersebut, akan ada suatu sinyal yang dikirimkan ke sistem saraf pusat untuk merespon nyeri. Pemberian senyawa tertentu dapat menimbulkan rasa nyeri. Rasa nyeri yang disebabkan dengan adanya pemberian penginduksi nyeri yang akan menyebabkan timbulnya *writhing* (geliat). Pemberian penginduksi nyeri secara intraperitoneal akan menimbulkan refleksi respon geliat (Lucia, 2011). Alasan pemilihan metode ini adalah karena metode yang digunakan cukup mudah, akurat, tidak membutuhkan alat dan prosedur kerjanya sederhana.

2.10 Tinjauan Tentang ED_{50}

ED_{50} adalah *effective dose 50*, dosis yang dibutuhkan untuk mencapai setengah efek maksimal. Dosis yang menimbulkan efek terapi pada 50 % individu disebut dosis terapi median atau dosis efektif median (ED_{50}). Dengan cara yang sama, dosis yang dibutuhkan untuk menghasilkan efek toksik pada 50% binatang disebut dengan median toksik dosis (TD_{50}), jika efek toksik mematikan binatang, maka median Letal dosis (LD_{50}), akan didapatkan secara eksperimental (Katzung, 2004).

